

内皮素与经皮冠状动脉介入治疗后再狭窄研究概况

王占武, 庄庭怡 综述, 毛静远 指导

[摘要] 作者从内皮素的合成、分泌、作用机制及其对血管平滑肌细胞的增殖作用等方面综述内皮素与经皮冠状动脉介入治疗后再狭窄的研究概况。

[关键词] 内皮素; 经皮冠状动脉介入治疗; 再狭窄; 血管平滑肌细胞; 综述

Effect of Endothelins on Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention (review) WANG Zhan-wu, ZHUANG Ting-yi, MAO Jing-yuan. The Department of Cardiac Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: A general situation on research about the endothelins (ET) such as its synthesis, secretion and the mitogenic activity on vascular smooth muscle cells (VSMC), and its effect on restenosis after percutaneous coronary intervention (PCI) was reviewed by the authors.

Key words: endothelins (ET); percutaneous coronary intervention (PCI); restenosis (RS); vascular smooth muscle cells (VSMC); review

[中图分类号] R541.4 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2007)08-0743-02

[本文著录格式] 王占武, 庄庭怡, 毛静远. 内皮素与经皮冠状动脉介入治疗后再狭窄研究概况[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(8): 743-744.

内皮素(endothelins, ET)是具有心血管调节作用的重要的血管活性肽,有强大的收缩血管、促进血管平滑肌细胞增殖、迁移和促进细胞外基质积聚、加速生长因子、黏附分子等合成与释放,及其调节其他基因表达等多种生物学作用^[1]。近年来,大量经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后的临床资料和实验研究结果表明,内皮素在冠状动脉再狭窄(restenosis, RS)形成过程中发挥了重要的病理生理作用,现综述如下:

1 ET及其受体

内皮素是1988年由日本学者 Yanagisawa 等从猪的主动脉内皮细胞中分离和纯化的一种21个氨基酸组成的、作用强烈的缩血管多肽^[2],分子量2467.08 u^[3],主要由血管内皮细胞(endothelial cell, EC)产生和分泌^[4]。生理情况下,低浓度的血浆内皮素不起循环激素作用,仅通过自分泌和旁分泌的形式作为局部激素发挥其生物学效应。内皮素的表达调控主要在转录和转译后加工这两个水平上实现。内皮素经转录、翻译形成由约200个氨基酸组成的前内皮素原(prepro-ET),后者在蛋白分解酶的作用下分解成含38个氨基酸的前体,称前内皮素^[5],然后再由内皮素转化酶(endothelin converting enzyme, ECE)裂解为21个氨基酸的活性物质,即成熟的内皮素。ECE控制着整个内皮素的产生^[6]。在人的血管内皮细胞、心肌细胞、肺上皮细胞等处均有ECE存在。在某些病理条件或刺激因子作用下,如组织缺氧、内皮细胞损伤、转化生长因子及肾上腺素释放等,均可刺激前内皮素原转录,促进内皮素合成与释放,导致血浆内皮素水平急剧升高。内皮素有3种同分异构体:ET-1、ET-

2、ET-3,这3种异构体在结构上极其相似^[7],在人体由位于不同染色体的独立基因所编码。内皮素广泛存在于不同的组织和细胞,其组织表达与分布也不甚相同,ET-2、ET-3主要在脑、肾、肾上腺和小肠中表达,ET-1除表达于非血管细胞外还存在于内皮细胞中,是3种异构体中分布最广泛的优势亚群,且生物活性最强^[3]。人类ET-1主要由内皮细胞合成^[8]。

内皮素通过激活特异性受体而发挥生物学效应。内皮素受体分为ET_{RA}、ET_{RB}和ET_{RC}3种亚型^[5]。人类内皮素受体有ET_{RA}和ET_{RB}两种亚型。内皮素受体组织分布广泛,ET_{RA}主要存在于心血管组织,尤其是血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC),对ET-1和ET-2的亲合力高,与ET-1结合后可引起血管强烈收缩及平滑肌细胞增生;ET_{RB}富含EC,对3种异构体的亲合力相等^[3],ET_{RB}又分为ET_{RB1}和ET_{RB2},ET_{RB1}与ET-1结合后诱发血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、一氧化氮(NO)和前列腺素(prostaglandin I₂, PGI₂)的释放,引起VSMC松弛,血管舒张,并抑制内皮素分泌,形成负反馈调节;ET_{RB2}通过同样的细胞间信号传导通路发挥与ET_{RA}相同的作用^[7]。

2 内皮素与PCI术后再狭窄

2.1 PCI术后再狭窄及其发生机制 再狭窄是指一支狭窄的冠状动脉经机械性介入治疗显著开放后,因某些原因又恢复到原来没有足够管腔直径的状态。冠脉再狭窄是一种医源性疾病,通常在PCI术后3~6个月发生,单纯球囊扩张后发生率为30%~50%^[9];冠脉金属裸支架置入术后10%~60%的患者可发生支架内再狭窄^[10];药物洗脱支架如雷帕霉素洗脱支架的再狭窄发生率仍有8.9%^[11]。再狭窄的形成包括3个相对独立又相互联系的过程,即血栓形成、内膜增生和血管重塑^[7]。

2.2 PCI术后内皮素水平及内皮素受体密度上调 秦玉明等的实验结果显示,大鼠主动脉球囊损伤后第1天,血浆内皮素

作者单位:天津医学院第一附属医院心内科,天津市300193。作者简介:王占武(1975-),男,吉林集安市人,住院医师,硕士研究生,主要研究方向:冠心病、高血压病。通讯作者:毛静远。

含量明显升高,伴随血管损伤局部平滑肌细胞的不断增殖及管腔进行性狭窄,球囊损伤后血浆内皮素含量持续升高以第 20 天最为明显^[12]。刘乃奎等的实验显示,主动脉和血浆内皮素含量在剥脱术后 3 d 开始增高,10 d 时达到高峰,血浆内皮素较对照组高 69% ($q = 16.3$, $P < 0.01$),主动脉内皮素较对照组高 124% ($q = 12.2$, $P < 0.01$)^[13]。Katwa 等研究发现,猪冠状动脉内膜损伤后组织内皮素水平升高,ETRA 密度增加^[14]。

2.3 内皮素促进 PCI 术后血管内膜增殖 Katwa 等证实, VSMC 增生以及新生内膜形成主要由 ETRA 介导^[14]。将³H-TDR 掺入实验细胞培养基培养后,内皮素呈浓度依赖性刺激 VSMC 增殖,可使³H-TDR 掺入增加,从 10^{-9} mol/L 时的 43% ($q = 7.5$, $P < 0.01$),提高到 10^{-7} mol/L 时的 126% ($q = 21.3$, $P < 0.01$)。此现象说明,内皮素能显著增加静息期 VSMC 的 DNA 合成,还可以促进细胞分裂。因此,在施行 PCI 时,由于血管内皮细胞受到损伤,内弹性膜破裂,血管内皮细胞合成和分泌内皮素(主要是 ET-1)增加,而 VSMC 是 ET-1 作用的最主要的靶细胞。ET-1 作为一种旁分泌和自分泌激素与附近 VSMC 上的 ETR 结合,启动一系列细胞生物过程,传递生物信息。首先,ET-1 与 ETRA 结合,使后者与蛋白偶联,再与细胞上的磷脂酶(phospholipase c, PLC)偶联,并迅速活化 PLC,催化膜上的磷脂酰甘油-4,5-二磷酸水解生成三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP3)和甘油二酯(diglyceride, DG)。IP3 能释放肌浆网、线粒体等钙库中的 Ca^{2+} ,使胞内 Ca^{2+} 浓度升高;DG 能激活蛋白激酶(protein kinase, PKC),使细胞产生依赖于胞内 Ca^{2+} 浓度和 PKC 活性的其他信息分子,从而产生 ET-1 的丝裂原作用。ET-1 作为一种启动生长因子通过 ETR 以及与其他生长因子协同激活一些激酶,这些激酶可直接激活细胞核内与细胞增殖密切相关的原癌基因表达,或激活 VSMC 早期应答基因如 c-fos、c-jun、c-myc 等,通过这些基因的产物激活结构基因表达,使 VSMC 由 G_0 期进入 G_1 期。同时,ET-1 也是一种推进生长因子^[8],在 G_1 期诱导 myb 基因表达,而且能激活一种与细胞分裂周期直接相关的丝氨酸/苏氨酸激酶,进而活化 M 期促发因子,促使 G_1 期的 VSMC 进入 S 期,使 VSMC 增殖。实验还证实,内皮素除有较强的丝裂原作用外,尚有趋化作用,能趋化动脉中膜的 VSMC 向内膜迁移,并使 VSMC 发生表型转化,即 VSMC 从收缩表型转变为合成表型。表型转化的结果使 VSMC 几乎丧失了收缩功能,而细胞分裂复制能力以及对生长因子的反应能力则大为增加,进一步促进了 VSMC 的增殖。此外,合成表型 VSMC 胞浆内粗面内质网的增加可诱导细胞外基质和胶原弹性纤维合成,导致新生内膜形成,使管腔变窄,血管堵塞^[2]。因此,内皮素被认为是动脉内膜 VSMC 增殖反应的触发因素,VSMC 的增殖、迁移及表型改变是介入治疗后再狭窄形成的主要原因,合成和增殖活跃的 VSMC 是再狭窄病变的主要成分。

2.4 内皮素受体拮抗剂抑制再狭窄 实验研究证明,应用内皮素受体拮抗剂可以抑制 PCI 术后血管内膜的增殖。刘勃等的实验显示,大鼠胸主动脉内皮剥脱术后不同时期应用内皮素抗血清后与剥脱对照组相比,血管内膜增生程度均明显降低^[4]。Dashwood 等观察到,猪球囊血管成形术后,用 ETA 受体抗体 LU135252(30 mg/kg/d)治疗 4 周,然后评价血管狭窄、内皮素及受体分布,结果对照组新生内膜形成被显著抑制($P <$

0.001)^[15]。Chandra 等在大鼠颈总动脉球囊损伤术后应用 ETA/ETB 受体抗体 SB217242(15 mg/kg, 2 次/d 口服),术后 14 d 组织形态学测定内膜增生及 MRI 定量腔容积检测发现,新生内膜生长下降 42% ($P < 0.05$)^[16]。

综上所述,PCI 术后再狭窄的发生机制较为复杂,有 VSMC 增殖和迁移、血小板聚集、黏附和生长因子释放、炎症反应,以及血管弹性回缩和重构等环节;内皮素可直接或间接作用于再狭窄形成的多个环节,尤其参与 VSMC 的增殖和迁移;对内皮素及其受体的干预对防治 PCI 术后再狭窄有重要作用。

[参考文献]

- [1] Masaki T. The discovery of endothelins [J]. Cardiovasc Res, 1998, 39(3): 530—533.
- [2] Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: Molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology [J]. Pharmacol Rev, 1994, 46(3): 325—415.
- [3] 王秀红, 路方红. 内皮素、一氧化氮与心血管疾病 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2005, 13(3): 139—141.
- [4] 刘勃, 胡大一. 内皮素抗血清对大鼠动脉球囊损伤后内膜增生的影响 [J]. 中华心血管病杂志, 1995, 23(6): 460—462.
- [5] 姜立清, 于波, 胡大一. 经皮腔内冠状动脉成型术后内皮素心脏释放动力学研究 [J]. 中医急救医学, 2004, 24(5): 316—317.
- [6] Meidan R, Clipper E, Gilboa T, et al. Endothelin-converting enzyme-1, abundance of isoforms and identification of a novel alternatively spliced variant lacking a transmembrane domain [J]. Biol Chem, 2005, 280(49): 40867—40874.
- [7] 陆平. 内皮素受体抗体与 PTCA 术后再狭窄的防治 [J]. 心血管病学进展, 2004, 25(5): 387—389.
- [8] Harris AK, Hutchinson JR, Sachidanandam K, et al. Type 2 diabetes causes remodeling of cerebrovasculature via differential regulation of matrix metalloproteinases and collagen synthesis: role of endothelin-1 diabetes [J]. Diabetes, 2005, 54(9): 2638—2644.
- [9] Bauters C, Meurice T, Hamon M, et al. Mechanisms and prevention of restenosis: from experimental models to clinical practice [J]. Cardiovasc Res, 1996, 31(6): 835—846.
- [10] Rensing BJ, Vos J, Smits PC, et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: first European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up [J]. Eur Heart J, 2001, 22(22): 2125—2130.
- [11] Mosea JW, O'Shaughnessy C, Capito R, et al. The US multicenter, randomized, double blind study of the sirolimus-eluting stent in coronary lesions: safety outcomes at 9 months [J]. Eur Heart J, 2002, 23(Suppl): 264.
- [12] 秦玉明, 周爱卿. 动脉球囊损伤大鼠血浆内皮素及胰岛素样生长因子-1 的动态改变 [J]. 中国当代儿科杂志, 2000, 2(3): 162—164.
- [13] 刘乃奎, 陈光慧, 王晓红, 等. 血管活性肽在大鼠血管再狭窄形成中的作用 [J]. 中华医学杂志, 2001, 81(3): 162—167.
- [14] Katwa LC. The up-regulation of endothelin and its receptors in porcine coronary arteries in a double balloon injury model of restenosis [J]. Basic Res Cardiol, 1999, 94(6): 445—453.
- [15] Dashwood MR, Noertersheuser P, Kircheggast M, et al. Altered endothelin-1 binding following balloon angioplasty of pig coronary arteries: effect of the ETA receptor antagonist, LU135252 [J]. Cardiovasc Res, 1999, 43(2): 445—456.
- [16] Chandra S, Clark LV, Coatney RW, et al. Application of serial in vivo magnetic resonance imaging to evaluate the efficacy of endothelin receptor antagonist SB217242 in the rat carotid artery model of neointima formation [J]. Circulation, 1998, 97(22): 2252—2258.

(收稿日期: 2006-08-11)